# SYNTHESEN IN DER IMIDAZOLREIHE

▽▽

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde,
vorgelegt der Naturwissenschaftlich-mathematischen Fakultät der
Albert-Ludwigs-Universität zu
Freiburg im Breisgau

von

**Hermann Opitz**
aus Rinteln an der Weser

ACAD.
LUCO BAT.
BIBL.

**Freiburg i. Br.**
Hof- und Universitätsbuchdruckerei C. A. Wagner
1912

Dekan:
Geheimrat Prof. Dr. Himstedt.

Referent:
Prof. Dr. Gattermann.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

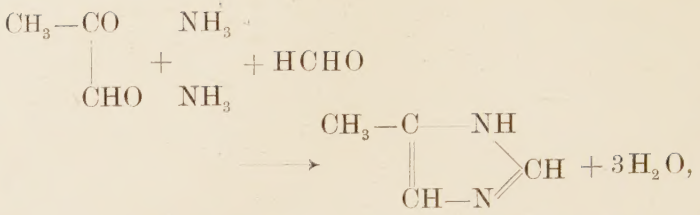
https://archive.org/details/IA41545315_0133

# Synthesen in der Imidazolreihe.

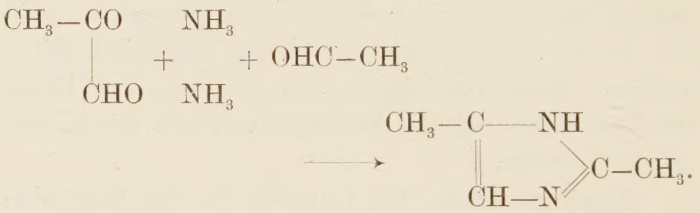
Während den Purinderivaten wegen ihres Vorkommens im Tier- und Pflanzenreich (Harnsäure, Hypoxanthin, Xanthin, Adenin, Kaffein, Theobromin, Theophyllin etc.) sowie wegen ihrer pharmakologischen Wirksamkeit seit langem ein großes Interesse entgegengebracht ist, ist die biochemische Bedeutung derjenigen Ringsysteme, deren Vereinigung den Purinkomplex bildet, des Pyrimidin- und des Imidazolrings, erst seit kurzem erkannt worden.

Angeregt wurde das Interesse für die Glyoxalinderivate durch eine Beobachtung von Windaus und Knoop[1], die fanden, daß Zucker schon bei gewöhnlicher Temperatur durch Behandeln mit Ammoniak in Imidazolderivate verwandelt werden. — So liefert Traubenzucker unter der Einwirkung von Zinkhydroxydammoniak 4-Methylglyoxalin, Rhamnose 2, 4-Dimethylglyoxalin, neben dem gewöhnlich aus Zuckerarten entstehenden 4-Methylglyoxalin. Die Vermutung, daß dieser Vorgang sich so abspielt, daß aus Zucker (Hexosen oder Pentosen) unter dem Einfluß von Ammoniak sich zunächst Methylglyoxal und Formaldehyd bilden, die dann mit dem Ammoniak in folgender Weise reagieren:

[1] Ber. 38, 1166 und 40, 799.



wurde dadurch bestätigt, daß sich auf Zusatz von Formaldehyd die Ausbeute an Methylimidazol vermehrte und durch Zusatz anderer Aldehyde in 2-(μ)Stellung substituierte Glyoxaline erhalten wurden[1]. So bildete sich aus Traubenzucker unter Zusatz von Acetaldehyd 2, 4-Dimethylglyoxalin:

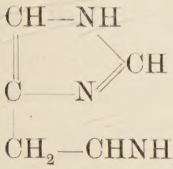


Die Tatsache nun, daß schon bei gewöhnlicher Temperatur aus Zucker und Ammoniak Imidazolderivate entstehen, legte den Gedanken nahe, daß ähnliche Prozesse auch in der Natur möglich sein sollten, da auch dort Zucker — bzw. Zuckerabkömmlinge — mit Ammoniak in Berührung kommen können.

In Verfolgung dieser Annahme gelang dann auch Knoop und Windaus[2] tatsächlich der Nachweis, daß ein Eiweißspaltstück, das Histidin, ein Imidazolderivat darstellt und als α-Amino-β-Glyoxalinpropionsäure zu formulieren ist:

[1] Ber. 39, 3836.

[2] Hofmeister 7, 145 und 10, 111.



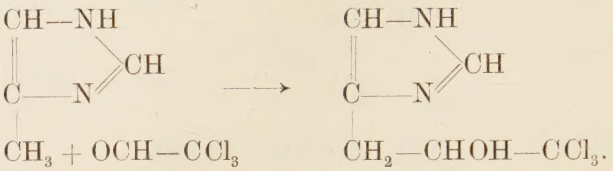
$CH_2—CHNH_2—COOH.$

Histidin ist ein sehr verbreitetes Eiweißspaltstück, und daher ist auch der Imidazolring in der lebenden Natur sehr verbreitet. Da nun Abbau- und Umwandlungsprodukte der Eiweißstoffe sehr häufig auftreten und z. B. auch die Alkaloide, wie Pictet[1] betonte, als „Schlacken“ des Eiweißes aufzufassen sind, ist es sehr wahrscheinlich, daß Imidazolderivate noch häufig aufgefunden werden. Tatsächlich gelang Pinner[2] sowie Jowett[3] der Nachweis, daß das bekannte Alkaloid, das Pilocarpin, einen Imidazolring enthält und in seiner Konstitution dem Histidin nahesteht.

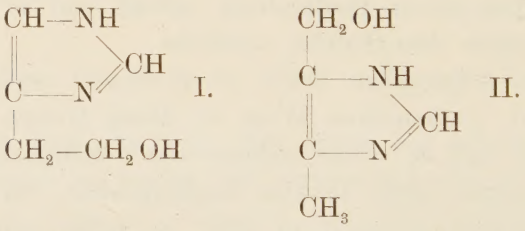
Diese Tatsachen ließen es erwünscht erscheinen, nun auf synthetischem Wege in dieses Gebiet vorzudringen, und da schien zunächst das α-Methylimidazol, schon wegen seiner leichten Zugänglichkeit, ein geeignetes Ausgangsmaterial zu sein. So nahm Gerngroß[4] eine Kondensation von α-Methylimidazol mit Chloral vor, in der Annahme, daß die Methylgruppe des α-Methylimidazols ähnlich reaktionsfähig sei wie die α-Methylgruppe in Ringsystemen vom Typus des Pyridins. Die Reaktion sollte also in der Weise stattfinden, daß sich β-Imidazyl-α-oxy-trichlorpropan bildete:

---

[1] Archiv d. Pharm. 244, 389.
[2] Ber. 35, 2444.
[3] Journ. Chem. Soc. 83, 438.
[4] Ber. 42, 398.



Gerngroß glaubte auch wirklich diese Verbindung erhalten zu haben, von der aus er leicht zum Histidin gelangen zu können hoffte. Windaus[1] zeigte jedoch sehr bald, daß die Kondensation anders verläuft, als Gerngroß angenommen hatte. Indem er nämlich α-Methylimidazol mit Formaldehyd kondensierte, entstand nicht das erwartete Imidazyläthanol (I), sondern ein Methylimidazylkarbinol (II), das bei der Reduktion mit Jodwasserstoff α-β-Dimethylimidazol lieferte.

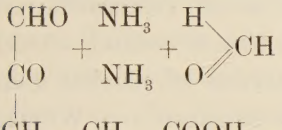


Es hatte sich also nicht die α-Methylgruppe, sondern das β-Kern-Wasserstoffatom des Imidazolrings als reaktionsfähig erwiesen, und das α-Methylimidazol hatte sich nicht wie ein α-Methylpyridin, sondern wie ein Phenol[2] verhalten. Somit war das α-Methylimidazol als Ausgangsmaterial für die beabsichtigten Synthesen wertlos, und man versuchte deshalb im hiesigen Institut auf anderem Wege zum Ziele zu gelangen.

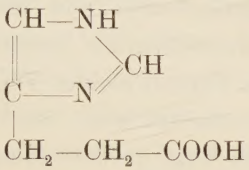
[1] Ber. 42, 758.
[2] Ber. 27, 2409.

Windaus und Knoop[1] behandelten die Glyoxylpropionsäure (I) von L. Wolff[2] mit Formaldehyd und Ammoniak und stellten so die Imidazolpropionsäure (II) dar, die auch aus dem Histidin durch Reduktion des Oxydesaminohistidins erhalten werden kann.

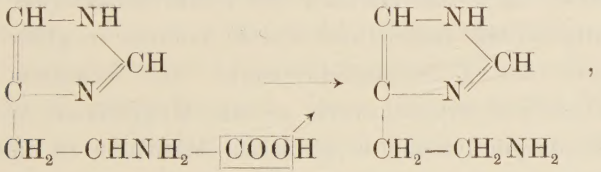
I.



II.



Die Imidazolpropionsäure benutzten dann Windaus und Vogt[3], um von ihr aus das β-Imidazyläthylamin nach dem Verfahren von Curtius synthetisch zu bereiten. Diese Verbindung, die entstehen mußte, wenn man aus Histidin $CO_2$ abspaltete:



interessierte Windaus und Vogt einmal, weil sie hofften, sie würde sich für weitere chemische Umsetzungen gut eignen, ja möglicherweise ein geeignetes Ausgangsprodukt für eine Synthese des Histidins abgeben; dann aber war es auch sehr wahrscheinlich, daß, wie bei der Fäulnis von Eiweißkörpern durch Abspaltung von $CO_2$ aus dem Ornithin das Putrescin, aus dem Lysin das Cadaverin, aus dem Phenylalanin das Phenyläthylamin entsteht,

[1] Hofmeister 7, 145.
[2] Annalen d. Chem. 260, 91.
[3] Ber. 40, 3692.

so aus dem Histidin das β-Imidazyläthylamin entstünde, und es mußte die Auffindung und Isolierung dieser Substanz aus Fäulnisprodukten natürlich sehr erleichtert werden, wenn ihre Eigenschaften vorher bekannt waren.

Ich erhielt nun von Herrn Professor Windaus den Auftrag, die Synthese des β-Imidazyläthylamins weiter auszuarbeiten und eine Reihe neuer Imidazolderivate darzustellen, die biochemisches Interesse besitzen würden. Im Verlauf meiner Versuche, während ich nämlich damit beschäftigt war, mir nach den Angaben von Windaus und Vogt größere Mengen des β-Imidazyläthylamins darzustellen, erschienen nun eine Reihe von Arbeiten, die den Gang meiner Arbeit in mancherlei Hinsicht beeinflußten.

Zunächst waren es Arbeiten von Ackermann, der verschiedene Aminosäuren der Fäulnis unterwarf. So ließ er auch das Histidin mit Pankreasbakterien unter Luftabschluß faulen und erhielt dadurch in guter Ausbeute das β-Imidazyläthylamin. Ich benutzte diese Arbeit und erhielt durch sie die Möglichkeit, mir das β-Imidazyläthylamin in größerem Maßstabe zu bereiten. Ich habe diese Methode ausgearbeitet und zu vereinfachen gesucht und zwar auch deswegen, weil wenig später einige englische Arbeiten erschienen, durch die das β-Imidazyläthylamin zu einer biochemisch sehr interessanten Substanz wurde.

G. Barger und H. H. Dale[2] untersuchten nämlich das Mutterkorn auf seine physiologisch wirksamen Substanzen. Bisher war nur das Putrescin und Cadaverin und später von ihnen selbst das p-Oxyphenyläthylamin

[1] Zeitschr. f. physiol. Chem. 65, 504; ebd. 69, 273.
[2] Journ. of the Chem. Soc. 97, 2592.

isoliert worden, jetzt isolierten sie auch noch aus dem Mutterkornextrakt nach dem Verfahren von Kutscher eine Base, die die charakteristische physiologische Wirksamkeit des Mutterkornextraktes in hohem Maße zeigte, und diese Substanz war, wie sich herausstellte, das β-Imidazyläthylamin.

Das β-Imidazyläthylamin wurde deswegen in Betreff seiner Wirkungen auf den tierischen Organismus jetzt eingehend untersucht. — Dale und Laidlaw[1] fanden, indem sie die Wirkung des β-Imidazyläthylamins auf verschiedene Tiere und deren verschiedene Organe studierten, daß diese Substanz eine außerordentliche Wirksamkeit hatte, so daß unter Umständen schon ganz geringe Dosen, intraveniös eingegeben, den Tod herbeiführen konnten. Die hervorstechendsten Eigenschaften bestanden in einer Reizung der Muskeln und besonders in einer ungewöhnlich starken Wirkung auf den isolierten Uterus. Ferner wirkte das β-Imidazyläthylamin entgegengesetzt wie das Adrenalin, nämlich gefäßerweiternd und blutdruckherabsetzend. Diese physiologischen Wirkungen des β-Imidazyläthylamins zeigten nun in vielen Punkten eine seltsame Übereinstimmung mit solchen, wie sie durch Wittes Pepton und Extrakte gewisser Organe, wie des Darms, Gehirns, der Schilddrüse etc., hervorgerufen werden, in denen Popielski ein gewisses wirksames Prinzip vermutete, für das er den Namen Vasodilatin vorschlug.

Da das β-Imidazyläthylamin außer der Gerinnung des Blutes alle wirksamen Eigenschaften des Vasodilatins zeigte, lag die Vermutung nahe, es könne in den

[1] Journ. of Physiology 41, 318.

tierischen Organen vorhanden und an der Bildung von Vasodilatin beteiligt sein. — Aus diesem Grunde nahmen Barger und Dale[1] Untersuchungen vor, die darauf hinausliefen, daß sie wirklich das β-Imidazyläthylamin in der frischen Darmschleimhaut von Rindern fanden und nachwiesen, daß sie mit der daraus erhaltenen Substanz genau dieselben physiologischen Wirkungen erzielten, die das β-Imidazyläthylamin gab.

Das β-Imidazyläthylamin war also jetzt auch im tierischen Organismus gefunden, und es ist nicht unwahrscheinlich, daß es auch in anderen Organen als in der Darmschleimhaut vorhanden ist und hier vielleicht eine die Funktionen dieser Organe regulierende Rolle spielt.

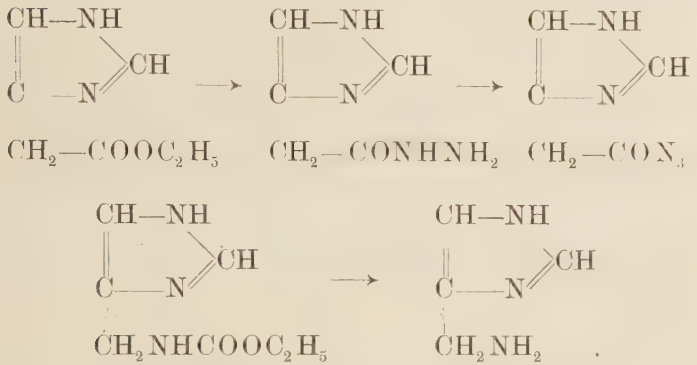
So war denn einmal das β-Imidazyläthylamin durch sein Vorkommen im Tier- und Pflanzenreich zu einer interessanten Verbindung geworden, da durch seine Auffindung sich die Kenntnis von dem häufigen Vorkommen des Imidazolringes in der Natur vermehrte; vor allem aber war es die physiologische Wirksamkeit, durch die diese Substanz ein großes therapeutisches und technisches Interesse gewann. — Aus diesem Grunde versuchten Ewins und Pyman[2] eine möglichst einfache Methode der Darstellung dieser Base auszuarbeiten. Sie spalteten aus Histidin mit Hilfe von Säuren unter Druck $CO_2$ ab, erhielten aber nur ziemlich geringe Ausbeuten an Amin (höchstens 25 %).

Auch ich habe mich aus diesen Gründen eingehend mit dem β-Imidazyläthylamin beschäftigt, habe zunächst die Methode von Windaus und Vogt ausgearbeitet und später wie Ackermann einige Fäulnisversuche angesetzt

[1] Journ. of Physiology 51, 499.
[2] Journ. of the Chem. Soc. 99, 339.

und versucht, die Isolierung des Amins aus dem Fäulnisgemisch möglichst zu vereinfachen.

Ferner interessierte es mich, ob wohl Homologe des β-Imidazyläthylamins eine ähnliche Wirkung wie diese Substanz auszuüben vermöchten, und ich nahm deswegen eine Synthese des Imidazylmethylamins vor. Ich ging dabei von der von Knoop[1] bereiteten Imidazolessigsäure aus, die ich in den Ester verwandelte, den ich schließlich über das Hydrazid, Azid und Urethan nach der Methode von Curtius in das Methylamin überführte:



Eine vorläufige physiologische Untersuchung dieser Substanz wie einiger anderer Imidazolderivate hat jedoch ergeben, daß keinerlei Wirksamkeit zu beobachten war. Diese Nichtwirkung des Imidazylmethylamins gegenüber der starken Wirksamkeit des β-Imidazyläthylamins mag zunächst auffallen, doch sehen wir, daß ebenfalls sehr wirksame Substanzen, wie z. B. das p-Oxyphenyläthylamin und auch das Adrenalin, in gewisser Beziehung eine analoge Konstitution besitzen, nämlich eine Äthyl-

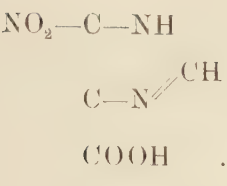
[1] Hofmeister 10, 118.

gruppe, die einerseits mit einer Aminogruppe, anderseits mit einem Ringsystem verbunden ist.

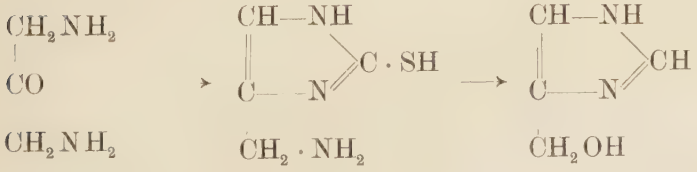
Aus einer Arbeit von G. Barger und H. H. Dale[1], die, um in die Zusammenhänge der „chemischen Struktur und der sympathomimetischen Wirkung der Amine" einiges Licht zu werfen, eine große Anzahl Substanzen auf ihre Wirkung untersuchten, will ich nur das erwähnen, was eventuell für unsern Fall in Betracht kommen könnte. Barger und Dale stellten nämlich fest, daß alle Substanzen, die sympathomimetische Wirkung besitzen, Basen sind und zwar namentlich primäre und sekundäre Amine. — Für diese erwies sich als günstigstes Kohlenstoffskelett der Benzolring mit einer Seitenkette von C-Atomen, wobei die Aminogruppe und der Benzolring an je einem verschiedenen C-Atom dieser Seitenkette befestigt ist. Vielleicht ist diese Feststellung auch auf den Imidazolring übertragbar und könnte somit die Wirkung des β-Imidazyläthylamins gegenüber der Nichtwirkung des Imidazylmethylamins in gewisser Weise erklären.

Aus dem β-Imidazyläthylamin bereitete ich mir ferner den β-Imidazyläthylalkohol. Dieses Produkt hat insofern einiges Interesse, da es vermutlich identisch sein wird mit einer Verbindung, die bei der Einwirkung von Hefe auf Histidin entsteht, und deren Studium F. Ehrlich angekündigt hat. Mit dem β-Imidazyläthylalkohol machte ich verschiedene Oxydationsversuche mit verschiedenen Oxydationsmitteln, von denen hier nur die Einwirkung von Salpetersäure erwähnt sei, die mir die Nitroimidazolkarbonsäure lieferte:

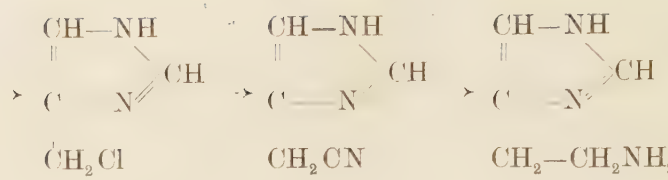
[1] Journ. of Physiology 41, 19.



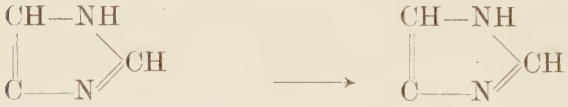
Endlich wollte ich den β-Imidazyläthylalkohol in synthetisches Histidin überführen, doch sind hier meine Arbeiten überholt worden durch synthetische Versuche von Pyman[1]. In der Absicht, das β-Imidazyläthylamin zu einer leichter zugänglichen Substanz zu machen, ging Pyman von der Zitronensäure aus, die er nach der Methode von Kalischer[2] leicht in das Diaminoaceton überführte. Dieses kondensierte er nach der Methode von Gabriel[3] mit Rhodankalium zu 2-Thio-4- oder 5-Aminomethylglyoxalin, das durch Oxydation mit Salpetersäure, indem der Schwefel als $SO_2$ abgespalten und die Aminogruppe durch OH ersetzt wurde, in Imidazylmethylalkohol überging. Die OH-Gruppe wurde dann mit Phosphorpentachlorid durch Cl ersetzt und dieses wieder durch CN mit Cyankalium. Das Methylcyanid ging endlich durch Reduktion in das Äthylamin über nach folgenden Formeln:

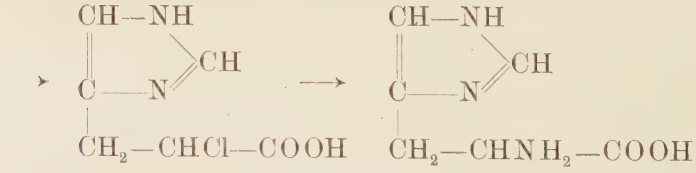


[1] Journ. of the Chem. Soc. 99/100, 668.
[2] Ber. 28, 1519.
[3] Ber. 26, 2204 und 27, 1037.



Auf diese Weise ist das β-Imidazyläthylamin jetzt zu einer verhältnismäßig leicht zugänglichen Substanz geworden. Außerdem gelang es Pyman, auf diesem Wege auch das Histidin synthetisch zu bereiten, indem er nämlich das erhaltene β-Imidazylmethylchlorid mit Natriumchlormalonsäureester kondensierte. Das Kondensationsprodukt gab bei der Verseifung α-Chlor-β-Imidazylpropionsäure oder die Chlorhistinkarbonsäure, aus der Pyman dann durch Behandeln mit Ammoniak r-Histidin erhielt.





durchzuführen vermocht. Erschwert wurde meine Arbeit dadurch, daß die Substanzen, mit denen ich arbeitete, ziemlich schwer zugänglich waren, da ich sie mir auf mühsamen und zeitraubenden Wegen erst darstellen mußte, und zwar aus dem Histidin, das an sich schon ein verhältnismäßig kostbares Ausgangsmaterial war.

Meine Versuche zerfallen in folgende Teile:

I. Änderungen bei der Darstellung des β-Imidazyläthylamins nach dem Verfahren von Windaus und Vogt;

II. Vereinfachung der Isolierung des β-Imidazyläthylamins aus dem Fäulnisgemisch nach der Methode von Ackermann;

III. Synthese des Imidazylmethylamins aus der Imidazolessigsäure;

IV. Darstellung des β-Imidazyläthylalkohols und

V. Oxydation des β-Imidazyläthylalkohols mit Salpetersäure zu Nitroimidazolkarbonsäure.

## Darstellung des $\beta$-Imidazyläthylamins nach Windaus und Vogt.

Da mir im Anfang meiner Versuche nur die Methode von Windaus und Vogt zur Verfügung stand, so suchte ich dieses Verfahren möglichst gut auszuarbeiten und womöglich zu vereinfachen. Ich bin denn auch in einigen Punkten von den Angaben dieser Forscher abgewichen. Zunächst bei der

### Darstellung des Imidazolpropionsäureesters.

Wenn ich nämlich Histidinchlorhydrat nach Fränkel diazotierte, dann die Chlorhistinkarbonsäure mit Zinkstaub und Eisessig reduzierte, die Lösung von Zn befreite und auf dem Wasserbad eindampfte, erhielt ich einen stark braun gefärbten Rückstand, der keine Neigung zur Kristallisation zeigte. Ich konnte es mir nicht anders erklären, als daß durch die starke Essigsäure Acetylierung eingetreten sei, und konnte dann auch das Produkt mit Salzsäure regenerieren. Ich erhielt so zwar noch braun gefärbte Kristalle, die sich aber verestern und in das Hydrazid verwandeln ließen und aus 20 g des angewandten Histidinchlorhydrates noch 7 g Hydrazid ergaben. Ich ging jedoch von der Reduktion mit Zinkstaub in Eisessiglösung ab und versuchte zunächst, mit

Zinkstaub und Wasser zu reduzieren; doch bildete sich hierbei imidazolpropionsaures Zink. Die Isolierung der Imidazolpropionsäure ist unbequem und erfordert die Behandlung mit Salzsäure. Deshalb reduzierte ich jetzt immer von vornherein mit Zinkstaub in verdünnter Salzsäure.

Histidinchlorhydrat (20 g) wurde in konzentrierter Salzsäure diazotiert, die Chlorhistinkarbonsäure mit 40 ccm verdünnter Salzsäure aufgenommen und mit 20 g Zinkstaub 3 Stunden gekocht. Hierauf wurde vom Zink abfiltriert, das Filtrat mit Wasser verdünnt und mit verdünnter Natronlauge nahezu neutralisiert und zwar immer unter Umschütteln, damit der entstehende Niederschlag von imidazolpropionsaurem Zink immer wieder in Lösung ging. Sobald ein wenig eines dauernden Niederschlages entstand, der für sich mit wenig verdünnter Salzsäure in Lösung gebracht und mit der Hauptmenge wieder vereinigt wurde, wurde Schwefelwasserstoff eingeleitet und nun während des Einleitens vorsichtig genau neutralisiert. Nachdem eine Probe auf Zusatz von Natriumacetat mit Schwefelwasserstoff keinen Niederschlag mehr gab, wurde vom Schwefelzink abfiltriert, der Niederschlag mit Wasser ausgekocht und das Filtrat mit Salzsäure eingedampft. Die salzsaure Imidazolpropionsäure wurde mit absolutem Alkohol aufgenommen, vom Kochsalz getrennt und nach Windaus und Vogt verestert.

## Darstellung des Imidazolpropionsäurehydrazids.

Bei der Darstellung des Hydrazids bin ich insofern von den Angaben abgewichen, als ich den Ester mit

50%iger Hydrazinhydratlösung nur 6 Stunden statt 12 Stunden kochte, was vollkommen ausreicht. Auch ist das Hydrazid so beständig, daß man die Lösung desselben ohne Zersetzung auf dem Wasserbade zuletzt unter ständigem Umrühren eindampfen kann, wobei das lästige Verspritzen der Substanz vermieden wird, das immer sehr leicht eintritt, wenn die Substanz im Vakuum anfängt auszukristallisieren. Das freie Hydrazid ist in der 4—5fachen Menge absoluten Alkohols löslich und kristallisiert bei vorsichtigem Zusatz von Äther in Warzen aus, die fest am Boden haften. (F.-P. 142°, Windaus und Vogt.)

Wegen der leichteren Kristallisation und wegen der leichteren Verarbeitung auf Amin stellte ich mir für meine Versuche jedoch fast ausschließlich das salzsaure Hydrazid dar. Zu diesem Zwecke wurde das freie Hydrazid unter Erwärmen in der 5fachen Menge absoluten Alkohols gelöst und nach dem Abkühlen auf 25—30° genau die aequimolekulare Menge (1 Mol.) HCl in Form absolut alkoholischer Salzsäure zugegeben. Nach kurzem Stehen schied sich eine sehr reichliche Menge kleiner Kristalle ab, deren Schmelzpunkt bei 113° lag. Zu einer anderen Menge des Hydrazids wurden ebenso 2 Mol.-Gewichte HCl zugesetzt, und auch hier schied sich sehr bald fast das gesamte Hydrazid als Dichlorhydrat in kleinen Kristallen aus. Diese zeigten den Schmelzpunkt 183°.

### Darstellung des β-Imidazyläthylamins.

Diese beiden Salze vom Schmelzpunkt 113° und 183° ließen sich leicht und mit guter Ausbeute in das Amin überführen. Windaus und Vogt beobachteten bei

ihren Versuchen, als sie das freie Hydrazid in absolutem Alkohol lösten, mit salzsäurehaltigem Alkohol (1 Molekül) versetzten und mit Amylnitrit diazotierten, daß die Reaktion ganz anders verläuft und man gar kein Amin erhält, sobald eines der angewandten Reaktive auch nur eine Spur von Wasser enthält. Bei Anwendung von alkoholischer Salzsäure, die ja aus der Luft sehr leicht Wasser anzieht, liegt diese Gefahr jedoch immer sehr nahe. Deshalb verwandte ich das salzsaure Hydrazid und vermied so die alkoholische Salzsäure. Das salzsaure Hydrazid wurde in einem nicht zu kleinen Kolben im Trockenschrank getrocknet, mit über Natrium rektifiziertem Alkohol übergossen und mit reinem, frisch destillierten Amylnitrit versetzt. Die Behandlung war sonst die gleiche, wie Windaus und Vogt sie beschreiben.

Bei meinen Versuchen beobachtete ich nun folgendes:

3,08 g freies Hydrazid genau nach Windaus und Vogt verarbeitet ergaben mir 0,7 g salzsaures Amin. Dagegen erhielt ich aus 3,81 g salzsaurem Hydrazid (F.-P. 113°) 1,6 g salzsaures Amin, aus 2,27 g salzsaurem Hydrazid (F.-P. 183°) 0,9 g salzsaures Amin. Ich beobachtete also, daß es einerlei ist, welches Hydrazid benutzt wird. Auch beide Hydrazide gemischt gaben gute Ausbeuten, z. B. 1,2 g Hydrazid (F.-P. 113°) + 0,6 g Hydrazid (F.-P. 183°) gaben 0,9 g salzsaures Amin. Diese günstige Ausbeute ist noch darauf zurückzuführen, daß ich bei diesem Versuch nicht wie bisher genau 1 Mol.-Gewicht Amylnitrit zusetzte, sondern einen Überschuß (bis $1^1/_2$ Mol.-Gewichte), wobei sich auch bei meinen späteren Versuchen herausstellte, daß sich die Ausbeute verbesserte (z. B. 4,2 g salzsaures Hydrazid [F.-P. 113°] gaben 2,4 g salzsaures Amin).

Wenn ich auch durch diese Versuche die Darstellung des β-Imidazyläthylamins nach Windaus und Vogt in einigen Punkten vereinfacht und verbessert zu haben glaube, so ist dieser Weg doch ziemlich mühsam und zeitraubend, und es ist auch nicht gut möglich, aus 50 g Histidinchlorhydrat mehr als 12—13 g salzsaures β-Imidazyläthylamin darzustellen.

Leichter kam ich zum β-Imidazyläthylamin nach der Methode von Ackermann auf dem im folgenden zu beschreibenden Wege.

## Gewinnung des β-Imidazyläthylamins aus Histidin durch bakteriellen Abbau.

Zur Bereitung des β-Imidazyläthylamins durch Fäulnis aus Histidin benutzte ich die erwähnte Arbeit von D. Ackermann. Die Angaben Ackermanns sind kurz folgende:

49 g Histidinchlorhydrat wurden in 4 l Wasser gelöst, mit 10 g Pepton Witte, 20 g Traubenzucker, einigen Tropfen Magnesiumsulfat und Natriumsulfat, sowie mit einem Überschuß von Calciumkarbonat zur dauernd alkalischen Reaktion versetzt. Das Ganze wurde auf 2 Zweiliterflaschen verteilt und zu jeder eine Flocke einer Rinderpankreas gegeben, die in sehr verdünnter Sodalösung einen Tag im Brutschrank gefault hatte. Beide Flaschen wurden so 52 Tage lang im Brutschrank bei 35° der Fäulnis überlassen.

Bis hierher setzte ich meine Versuche genau in derselben Weise wie Ackermann an. Ackermann schreibt dann weiter über die Isolierung des Amins:

Nach 52 Tagen wurde vom Calciumkarbonat abfiltriert, das Filtrat bei schwach phosphorsaurer Reaktion

auf ein Liter eingedampft und nun dem Verfahren von Kutscher unterzogen. — Zunächst fällte Ackermann mit Tannin das Pepton; dann fällte er mit Phosphorwolframsäure. Der Niederschlag wurde mit Baryt und Kohlensäure in die Lösung der kohlensauren Salze verwandelt, diese mit Salpetersäure schwach angesäuert, eine zur völligen Ausfällung genügende Menge Silbernitrat zugesetzt und eine kalte Barytlösung vorsichtig zugegeben, bis ammoniakalische Silberlösung nur noch eine ganz leichte Trübung hervorrief. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Salzsäure zersetzt, die Lösung mit Phosphorwolframsäure gefällt und die Fällung mit Baryt etc. in die Lösung der kohlensauren Basen übergeführt. Diese Lösung endlich wurde eingeengt und mit alkoholischer Pikrinsäurelösung gefällt.

Da diese Isolierung des Amins ziemlich kompliziert ist, suchte ich dieses Verfahren zu vereinfachen und nahm daher die Isolierung in anderer Weise vor.

Nachdem ich meine Fäulnisversuche genau wie Ackermann und zwar jeweils mit 50 g Histidinchlorhydrat angesetzt hatte, wurde nach 52 Tagen die noch immer sehr übelriechende Flüssigkeit filtriert, mit 50 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt und eingedampft, zuletzt auf dem Wasserbade unter Umrühren. Es blieb eine dunkelbraune Masse zurück, die sofort mit nicht zuviel absolutem Alkohol verrieben wurde. Dieser wird vom Chlorcalcium gebunden, wobei die Masse voluminöser wird. Weitere Mengen Alkohol werden wieder gebunden, und es wird mit dem Zusatz von Alkohol fortgefahren, bis die anfangs steife Masse so weit flüssig wird, daß man sie aus der Schale ausgießen und absaugen kann. Aus dem dunkel gefärbten alkoholischen Filtrat kristal-

lisiert beim Stehen noch etwas Amin aus, die Hauptmenge befindet sich jedoch auf dem Filter. Sie wird mit absolutem Alkohol gründlich ausgewaschen und aus Methylalkoholäther umkristallisiert. Man erhält so nur noch wenig gefärbte Kristalle in einer Ausbeute von 65 bis 70 %. Dieses Produkt enthält jedoch noch Chlorammonium, von dem das salzsaure Amin durch einfaches Umkristallisieren nicht vollkommen zu trennen ist. Es wird deshalb die ganze Menge in Natriumkarbonatlösung gelöst und gekocht, bis kein Ammoniak mehr entweicht. Hierauf wird das Amin vollständig mit Quecksilberchlorid und Soda ausgefällt, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen, in verdünnter Salzsäure gelöst und das Quecksilber mit Schwefelwasserstoff vollständig gefällt. Wird die Lösung hierauf eingedampft und der Rückstand aus Methylalkoholäther umkristallisiert, so erhält man das vollkommen reine β-Imidazyläthylamin.

## Darstellung des Imidazylmethylamins.

Zur Darstellung des Imidazylmethylamins ging ich von der Imidazolessigsäure aus und schlug denselben Weg ein wie Windaus und Vogt bei der Synthese des Imidazyläthylamins.

### Der Imidazolessigsäureester.

20 g aus Wasser umkristallisiertes Histidinchlorhydrat wurden nach der Methode von Fränkel mit Silbernitrit in Oxydesaminohistidin übergeführt (Ausbeute 10,5 g). 10 g Oxydesaminohistidin wurden dann nach Knoop mit Bariumpermanganat zu Imidazolessigsäure oxydiert. Bei der Oxydation hielt ich mich genau an die Vorschrift

von Knoop[1]. Ich oxydierte nie mehr wie 4 g Oxydesaminohistidin in einer Portion, die in 100 ccm n-Schwefelsäure gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit 7,0 g Bariumpermanganat in 100 ccm Wasser versetzt wurden und zwar so, daß die Temperatur nie über $+4^{0}$ stieg. Nachdem vom Braunstein abfiltriert ist, soll dann das Oxydationsgemisch zur Entfernung der Schwefelsäure und des eventuell in Lösung befindlichen Mangans heiß mit Barytwasser alkalisch gemacht werden; hierbei beobachtete ich immer, daß sich die anfangs farblose Flüssigkeit ziemlich stark gelb färbte, und die resultierende Imidazolessigsäure war dann durch erhebliche braune Harzmassen verunreinigt, von denen sie sich nur schwer trennen ließ. Deshalb nahm ich später die Ausfällung der Schwefelsäure und des Mangans mit Barytwasser sowie die Entfernung des Barytüberschusses mit verdünnter Schwefelsäure ganz in der Kälte vor und erreichte durch einen Zusatz von Blutkohle, daß sich das Bariumsulfat gut abfiltrieren ließ. Das klare, farblose Filtrat wurde dann im Vakuum destilliert, bis die Hauptmenge des Wassers entfernt war, und der Rest im Vakuumexsikkator eingedunstet. Es hinterblieb eine farblose feste Kristallmasse der Imidazolessigsäure, die aus Wasser und Aceton umkristallisiert wurde. Ausbeute 4,5 g.

4,0 g Imidazolessigsäure wurden nun mit 100 g 10%iger absolut alkoholischer Salzsäure 5 Stunden am Rückflußkühler gekocht; alsdann wurde die alkoholische Salzsäure zur Hälfte abdestilliert, worauf zu dem gekühlten Rückstand zunächst 150 ccm Äther, dann ca. 100 g Eis

[1] Hofmeisters Beiträge **10**, 118.

und sofort überschüssige feste Pottasche unter Umschütteln gegeben wurden. Die ätherische Lösung des Esters wurde abgegossen und der Rückstand mit neuen Mengen Äther ausgeschüttelt (eventuell unter erneutem Zusatz von Eis und Pottasche), bis eine Probe, mit ätherischer Oxalsäurelösung versetzt, keinen Niederschlag mehr gab. Nachdem die ätherische Lösung über Glaubersalz getrocknet war, wurde sie mit einem Überschuß ätherischer Oxalsäurelösung versetzt. Der Ester fiel hierbei als Oxalat aus: er wurde abgesaugt, mit Äther ausgewaschen und getrocknet. Zur Reinigung wurde das Oxalat in der 50fachen Menge kochenden absoluten Äthylalkohols gelöst, aus dem es beim langsamen Abkühlen fast vollständig wieder auskristallisiert. Die Kristalle sind sehr schön ausgebildete, glänzende, gezackte Blättchen, deren Schmelzpunkt bei 175—176° liegt. Ausbeute 5,0 g.

Dieser Stoff ist in allerletzter Zeit nach Abschluß dieser Arbeit von F. Pyman beschrieben worden.

## Das Hydrazid.

Zur Überführung des Imidazolessigsäureesters in das Imidazolessigsäurehydrazid wurden 5 g des Oxalates in wenig heißem Wasser gelöst, wie vorher Äther, Eis und Pottasche zugegeben, worauf der freie Ester mit Äther wieder vollständig ausgeschüttelt wurde. Die ätherische Lösung wurde auf ein kleines Volumen eingedampft, der Rückstand mit 40 ccm absoluten Alkohols aufgenommen und mit 5 ccm 50%iger Hydrazinhydratlösung 6 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Der Kolbeninhalt wurde in einer kleinen Schale auf dem Wasserbade eingedampft, bis sich am Rande und auf der Oberfläche der Flüssigkeit Kristalle abschieden. Beim Erkalten verwandelte

sich die Flüssigkeit in einen dicken Kristallbrei, der im Vakuum über Schwefelsäure vollkommen getrocknet und vom überschüssigen Hydrazin befreit wurde. Die Kristalle wurden aus heißem Alkohol umkristallisiert, aus dem das freie Hydrazid in büschelförmig angeordneten prismatischen Nadeln auskristallisiert. Es ist löslich in Wasser, Äthyl- und Methylalkohol, unlöslich im Äther und schmilzt bei 189° unter Zersetzung. Ausbeute über 80 %.

0,1580 g Substanz: 0,2494 g $CO_2$, 0,0800 g $H_2O$.
0,0878 g Substanz: 31,2 ccm N (19°, 737 mm).

$C_5H_8ON_4$.

Ber.: 42,80 % C, 5,71 % H, 40,06 % N.
Gef.: 43,05 % C, 5,66 % H, 40,28 % N.

Zur weiteren Verarbeitung auf das Amin wurde das freie Hydrazid in der etwa 30fachen Menge absoluten Alkohols gelöst und alkoholische Salzsäure in berechneter Menge (2 Moleküle HCl) zugegeben. Beim Umschütteln fallen nach wenigen Sekunden schon aus der ganzen Lösung weiße Kristalle zu Boden, die nach zweistündigem Stehen abgesaugt wurden. Sie bilden das Dichlorhydrat des Hydrazids, das fast unlöslich in Äthylalkohol, leichter löslich in Methylalkohol ist, aus dem es durch vorsichtigen Zusatz von Äther umkristallisiert werden kann. Es bildet verzweigte Prismen, die bei 230° unter Zersetzung schmelzen.

## Das Imidazylmethylamin.

3,5 g des salzsauren Hydrazids wurden im Trockenschrank getrocknet, in einem Kolben mit 40 ccm absoluten Alkohols, der vorher über Natrium rektifiziert war,

übergossen und 2,8 g (ca. 1 Molekül) reines, frisch destilliertes Amylnitrit zugegeben. Das unlösliche salzsaure Hydrazid wurde vom Amylnitrit nur sehr langsam angegriffen und ging auch beim späteren Kochen nicht vollständig in Lösung. Nach 6stündigem Kochen am Rückflußkühler mit aufgesetztem Chlorcalciumrohr wurde von der geringen Menge des Ungelösten abfiltriert und die Lösung auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand mit 30 ccm konzentrierter Salzsäure aufgenommen und 5 Stunden gekocht. Nach dem Eindampfen hinterblieb eine fast farblose feste Kristallmasse (ca. 2 g). Durch vorsichtiges Umkristallisieren aus Methylalkohol und Äther kann das salzsaure Amin daraus rein isoliert werden. Hierbei stellte sich heraus, daß die Ausbeute nur etwa 30—40 % betrug. — Wegen der schweren Umsetzung des salzsauren Hydrazids mit Amylnitrit in Äthylalkohol verwandte ich zu einem späteren Versuch Methylalkohol, doch war die Ausbeute diesmal noch geringer, obwohl die Reaktion glatt von statten ging und der Methylalkohol ebenfalls vorher über Natrium rektifiziert war.

Das salzsaure Imidazylmethylamin ist in Wasser sehr leicht, in Methylalkohol leicht, in Äthylalkohol schwer löslich und in Äther unlöslich. In wenig Wasser gelöst fällt es auf Zusatz von Aceton in öligen Tropfen aus, die jedoch nach längerem Stehen zu feinen prismatischen Nadeln kristallisieren. Der Schmelzpunkt liegt bei 236—237°; die Bestimmung des Cl-Gehaltes stimmte auf das Dichlorhydrat des Imidazylmethylamins.

0,1610 g Substanz: 0,2702 g AgCl.

$C_4H_7N_3 + 2HCl$.

Ber.: 41,68 % Cl. Gef.: 41,50 % Cl.

## Das Pikrat.

Das Imidazylmethylamin kann auch leicht über das Pikrat gereinigt werden. Dasselbe wurde erhalten, indem zu einer wässerigen Lösung des Amins eine kalt gesättigte wässerige Pikrinsäurelösung gegeben wurde. Der entstandene gelbe kristallinische Niederschlag wurde zunächst in heißem Alkohol gelöst, aus dem beim Erkalten das schwer lösliche Dipikrat des Amins auskristallisiert, das abgesaugt und aus heißem Wasser umkristallisiert wurde. Es bildet tief gelbe, sehr stark glänzende Blättchen, die bei 208° schmelzen.

0,1548 g Substanz: 0,1952 g $CO_2$, 0,0355 g $H_2O$.
0,1041 g Substanz: 19,7 ccm N (13°, 760 mm).

$C_{16}H_{13}O_{14}N_9$.

Ber.: 34,58% C, 2,36% H, 22,71% N.
Gef.: 34,39% C, 2,57% H, 22,38% N.

## Das Pikrolonat.

Dieses Salz wird ganz in der entsprechenden Weise bereitet und gereinigt wie das Pikrat. Es bildet lange, gelbe, büschelförmig angeordnete Nadeln, ist selbst in kochendem Wasser schwer löslich und schmilzt unter Zersetzung bei 273°.

0,1489 g Substanz: 30,6 ccm N (13°, 760 mm).

$C_{24}H_{23}O_{10}N_{11}$.

Ber.: N 24,64%. Gef.: 24,30%.

## Das Chloroplatinat.

0,5 g Imidazylmethylaminchlorhydrat wurden in wenig Wasser gelöst und mit einer konzentrierten Lösung von Platinchloridchlorwasserstoffsäure in geringem Über-

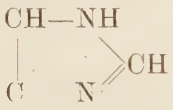
schuß versetzt. Durch Zusatz von absolutem Alkohol wird die Abscheidung des Chloroplatinates befördert. Es kristallisiert in derben rhombischen Tafeln und färbt sich beim Erhitzen dunkel, ohne zu schmelzen. Bei 288° ist die Masse schwarz geworden. Es ist schwer löslich in kaltem Wasser, unlöslich in kaltem absoluten Alkohol.

0,2011 g Substanz: 0,0773 g Pt.

$C_4H_9N_3Cl_6Pt$.

Ber.: Pt 38,47 %. Gef.: 38,44 %.

## Darstellung des β-Imidazyläthylalkohols.



$CH_2—CH_2OH$

9 g synthetisches β-Imidazyläthylaminchlorhydrat wurden in 90 ccm Wasser gelöst und mit 6 g Bariumnitrit, in 24 ccm Wasser gelöst, versetzt. Nach 2stündigem Stehen wurde die Lösung zum Sieden erhitzt, mittels Schwefelsäure von Ba befreit und mit Phosphorwolframsäure in geringem Überschuß versetzt. Das ausgefällte Phosphorwolframat (41 g) wurde mit viel Wasser ausgekocht und ging hierbei großenteils in Lösung. Aus der heißen Lösung fielen beim Abkühlen 19 g wieder heraus, die in kurzen, dicken Prismen kristallisierten. Um aus diesem Phosphorwolframat den Imidazyläthylalkohol darzustellen, wurde es in der üblichen Weise mit Bariumhydroxyd zerlegt und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig verdünntem Alkohol ge-

löst, mit einer alkoholischen Lösung von 4 g Platinchloridchlorwasserstoffsäure versetzt und dann durch Zusatz von Äther das

**Chloroplatinat**

ausgefällt. Es ist sehr leicht in Wasser, ziemlich leicht in Methylalkohol löslich; absoluter Alkohol löst nur wenig, Aceton und Äther gar nicht. Zum Umkristallisieren wird es in wenig verdünntem Alkohol gelöst und durch Zusatz von absolutem Alkohol und Äther ausgefällt. Man erhält so orangegelbe, gut ausgebildete Nadeln, die bei 175° schmelzen. Ausbeute 3 g.

0,2206 g Substanz: 0,1550 g $CO_2$, 0,0592 g $H_2O$.
0,1551 g Substanz: 12,0 ccm N (15°, 759 mm).
0,2352 g Substanz: 0,0722 g Pt.

$C_{10}H_{18}O_2N_4PtCl_6$.

Ber.: 18,94% C, 2,86% H, 8,84% N, 30,74% Pt.
Gef.: 19,16% C, 3,00% H, 9,06% N, 30,70% Pt.

Das aus dem Chloroplatinat gewonnene Chlorhydrat kristallisiert aus konzentrierter wässeriger Lösung in rosettenförmig angeordneten Nadeln.

Charakteristisch ist das

**Pikrolonat,**

das aus dem Chlorhydrat mittels einer alkoholischen Pikrolonsäurelösung erhalten wurde. Es ist schwer löslich in Wasser und in Alkohol und kristallisiert in feinen, vielfach gebogenen hellgelben Nadeln, die bei 264° unter Zersetzung schmelzen.

0,1507 g Substanz: 0,2645 g $CO_2$, 0,0600 g $H_2O$.
0,1505 g Substanz: 27,7 ccm N (12°, 763 mm).

$C_{15}H_{16}O_6N_6$.

Ber.: 47,85% C, 4,29% H, 22,35% N.

Gef.: 47,87% C, 4,45% H, 21,96% N.

## Oxydation des β-Imidazyläthylalkohols mit Salpetersäure.

3,0 g salzsaures β-Imidazyläthylamin wurden in wässeriger Lösung mit Silbernitrit diazotiert und zwar wurde zuletzt unter Erwärmen auf dem Wasserbade so lange Silbernitrit zugegeben, bis weder Ag noch Cl in Lösung waren. Die so erhaltene Lösung des β-Imidazyläthylalkohols wurde eingedampft und der Rückstand mit 30 ccm 25%iger Salpetersäure 4 Stunden am Rückflußkühler gekocht und über Nacht stehen gelassen. Hierbei schieden sich Kristalldrusen von nadelförmigen Kristallen aus, von denen abfiltriert wurde. Die Lösung wurde im Kohlensäurestrom unter vermindertem Druck eingedampft. Es blieb ein Sirup zurück, der mit wenig Wasser verrieben eine reichliche Menge Kristalle abschied, die sich mit den zuerst erhaltenen als identisch herausstellten. Sie wurden abgesaugt und aus heißem Wasser umkristallisiert. Es wurden so schwach gelb gefärbte prismatische Nadeln erhalten, die in heißem Alkohol und heißem Wasser löslich waren und deren Schmelzpunkt bei 305° lag. Ausbeute ca. 40%.

Die Analyse stimmte auf die Nitroimidazolkarbonsäure:

0,1628 g Substanz: 0,1830 g $CO_2$, 0,0298 g $H_2O$.

0,1138 g Substanz: 26,5 ccm N (17°, 752 mm).

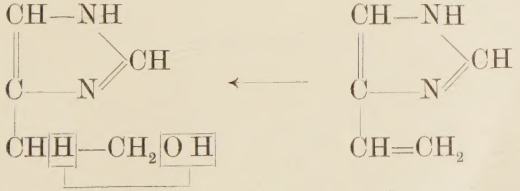
$C_4H_3O_4N_3$.

Ber.: 30,56% C, 1,93% H, 26,76% N.

Gef.: 30,69% C, 2,05% H, 26,80% N.

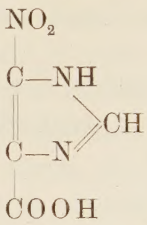
Aus dem Filtrat von der Nitroimidazolmonokarbonsäure konnte nach dem Eindampfen der Lösung und dem Behandeln des Rückstandes mit Alkohol und Äther eine geringere Menge eines in Alkohol fast unlöslichen, in heißem Wasser löslichen salpetersauren Salzes erhalten werden. Beim Umkristallisieren wurde die Reaktion auf Salpetersäure jedoch immer geringer und dafür wurden noch geringe Mengen der Nitroimidazolkarbonsäure erhalten. Die Vermutung liegt deshalb sehr nahe, daß die Nitroimidazolkarbonsäure ein salpetersaures Salz bildet, das jedoch sehr leicht gespalten wird, so schon durch Umkristallisieren aus heißem Wasser. Nähere Untersuchungen wurden jedoch hierüber wegen der geringen Menge nicht angestellt. Erwähnt sei nur noch, daß sich die Nitroimidazolkarbonsäure wie das Mononitromethylimidazol von Windaus und Vogt in Alkalien mit intensiver Gelbfärbung löst.

Daß der β-Imidazyläthylalkohol durch Salpetersäure so leicht nitriert werden würde, hatte ich von vornherein nicht erwartet und zwar um deswillen nicht, weil zwar die sauerstofffreien Imidazolkörper, wie z. B. das Methylimidazol, zwar leicht nitriert werden, die sauerstoffhaltigen dagegen nicht. Diese Tatsache ist vielleicht so zu erklären, und andere Beobachtungen unterstützen diese Vermutung, daß der β-Imidazyläthylalkohol leicht Wasser abspaltet:



und daß diese Verbindung dann leicht nitriert wird.

Die Stellung der Nitrogruppe wurde nicht untersucht; vielleicht hat die Substanz folgende Konstitution:



---

Die vorstehenden Untersuchungen wurden in der medizinischen Abteilung des chemischen Universitätslaboratoriums zu Freiburg i. Br. ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. A. Windaus, der mir die Anregung zu dieser Arbeit gab und mich mit seinen Ratschlägen unterstützte, sage ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank. Ebenso danke ich Herrn Geheimrat Professor Dr. Kiliani für das Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte.

---